



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 084 822
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 83100282.9

(51) Int. Cl. 2: C 07 F 9/38, C 07 F 9/40,
C 07 F 9/65, A 61 K 31/66

(22) Anmeldetag: 14.01.83

(30) Priorität: 27.01.82 DE 3203308
24.11.82 DE 3243917

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin
und Bergkamen,
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11,
D-1000 Berlin 65 (DE)

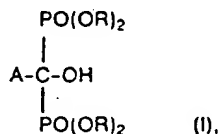
(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: 03.08.83
Patentblatt 83/31

(72) Erfinder: Biere, Helmut, Dr., Zellinger Strasse 15,
D-1000 Berlin 28 (DE)
Erfinder: Rufer, Clemens, Dr., Westhofener Weg 14,
D-1000 Berlin 33 (DE)
Erfinder: Böttcher, Irmgard, Dr., Frobenstrasse 46,
CH-4000 Basel (CH)

(84) Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU
NL SE

(54) Diphosphonsäure-Derivate und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

(57) Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I.



worin

R ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetallatom, ein Erdalkalimetallatom oder eine 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylgruppe und

A den Rest einer aromatischen oder heteroaromatischen Gruppe enthaltende, antiinflammatorisch und antiphlogistisch wirksamen Carbonsäure der Formel II



darstellen, sind pharmakologisch wirksame Substanzen.

BEST AVAILABLE COPY

0 084 822 A2

Die Erfindung betrifft die in den Patentansprüchen gekennzeichneten Diphosphonsäure-Derivate und pharmazeutische Präparate die diese Verbindungen als Wirkstoffe enthalten. Besonders bevorzugte Diphosphonsäure-Derivate sind jene, die in den Patentansprüchen 2 bis 16 gekennzeichnet sind.

Die im Patentanspruch 2 gekennzeichneten Phosphonsäure-Derivate leiten sich von antiinflammatorisch und antiphlogistisch wirksamen Carbonsäuren der Formel II ab, die wie zum Beispiel das Ibuprofen, Butibufen, MK 830, Fluorbiprofen, Alclofenac, Pirprofen, Ketoprofen, Fenoprofen, Fenclofenac oder Diclofenac durch ihre entzündungshemmende Wirksamkeit bekannt sind. Strukturähnliche gut antiinflammatorische wirksame Carbonsäuren, die sich ebenfalls zur Herstellung von Diphosphonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I eignen sind beispielsweise das Cliprofen, Suprofen oder das Indoprofen.

Die im Patentanspruch 3 gekennzeichneten Verbindungen leiten sich ebenfalls von Carbonsäuren ab, die sich ebenfalls durch eine gute antiinflammatorische und antiphlogistische Wirksamkeit auszeichnen, wie zum Beispiel das BL 2365, das Clidanac oder die 6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indancarbonsäure.

Die den Phosphonsäure-Derivaten des Patentanspruchs 4 zugrundeliegenden Carbonsäuren, wie zum Beispiel das Benoxaprofen, Cicloprofen, Naproxen oder das Isoxepac sind bekanntlich ebenfalls gut wirksam. Ähnliche gut wirksame Carbonsäuren, die sich ebenfalls zur Herstellung von Diphosphonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I eignen, sind das Carprofen und die Metiazinsäure.

Geeignete Ausgangsmaterialien zur Herstellung von den in Anspruch 5 genannten Diphosphonsäure-Derivaten sind beispielsweise das Trifezolac, das Pirazolac oder das Lonazolac. Strukturähnliche Phosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I des Anspruchs 1 lassen sich darstellen, wenn man antiinflammatorisch und antiphlogistisch wirksame Carbonsäuren der allgemeinen Formel II, beispielsweise das Bufezolac oder Isofezolac, umsetzt.

Die im Anspruch 6 gekennzeichneten Phosphonsäure-Derivate leiten sich beispielsweise von den gut wirksamen Carbonsäuren, wie Indometacin oder Cinmetacin ab.

Weitere gut wirksame Carbonsäuren der allgemeinen Formel II, die ebenfalls zur Herstellung von Phosphonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I geeignet sind, sind beispielsweise die Tiaprofensäure, das Zomepirac, das Tolmetin, das Clopirac, die Fenclozinsäure, das Fentiazac oder das Sulindac.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben ebenso wie die Carbonsäuren der Formel II

A-COOH

(II),

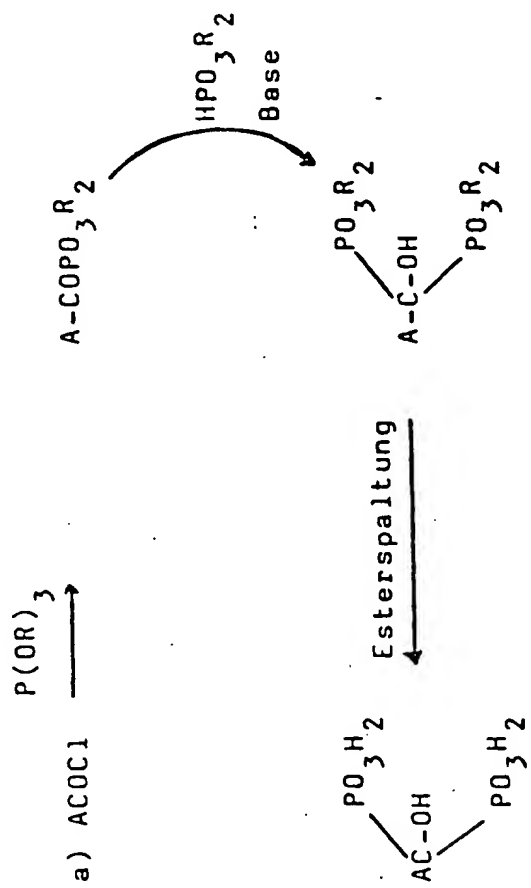
eine ausgeprägte antiinflammatorische und antiarthritische Wirksamkeit. Gegenüber diesen Substanzen zeichnen sie sich aber dadurch aus, daß sie unter anderem imstande sind, die Aufbau- und Abbau-Leistung der Knochenzellen (Osteoblasten/Osteoklasten) so zu beeinflussen, daß kurative Effekte bei Ratten mit induzierter Arthritis eindeutig nachweisbar sind.

Mit dieser antiarthritischen Wirksamkeit der erfindungsge-
mäßten Verbindungen ist die Grundlage für eine Therapie
der Rheumatoiden Arthritis, der Osteoarthritis, Spondylitis
ankylosans und anderer verwandter Erkrankungen, besonders
des Kollagens und des Skelettsystems (Osteoporose, Pagets-
krankheit) geschaffen. Darüber hinaus können die Phosphonate
als gute Komplexbildner für Calcium überall dort thera-
peutisch sinnvoll eingesetzt werden, wo ein gestörter Ca-
Stoffwechsel als Ursache für eine Erkrankung erkannt wurde,
z.B. bei kardiovaskulären Erkrankungen, ektopischen Calcifi-
kationen etc..

Die Verbindungen können in Form ihrer Ester, Halbestere
- vorzugsweise jedoch in Form der freien Phosphonsäuren
bzw. deren physiologisch verträglichen Salzen mit Alkali-,
Erdalkalihydroxiden oder verträglichen organischen Basen
wie zum Beispiel Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calcium-
hydroxid, Piperazin oder N-Methylglucamin angewendet werden.
Als galenische Formulierungen sind Kapseln, Tabletten,
Dragees, Suppositorien, aber auch Injektionslösungen und
dermale Zubereitungen geeignet. Auch eine lokale Anwendung
zur Behandlung dermalen oder systemischer Erkrankungen
ist möglich.

Die Herstellung der Phosphonate erfolgt nach Methoden wie
sie dem Fachmann wohlbekannt sind (Houben-Weyl, Methoden
der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart,
4. Auflage, 1963 Band XII/1, 453, ff) und welche in dem
nachfolgenden Schema dargestellt sind.

Schema

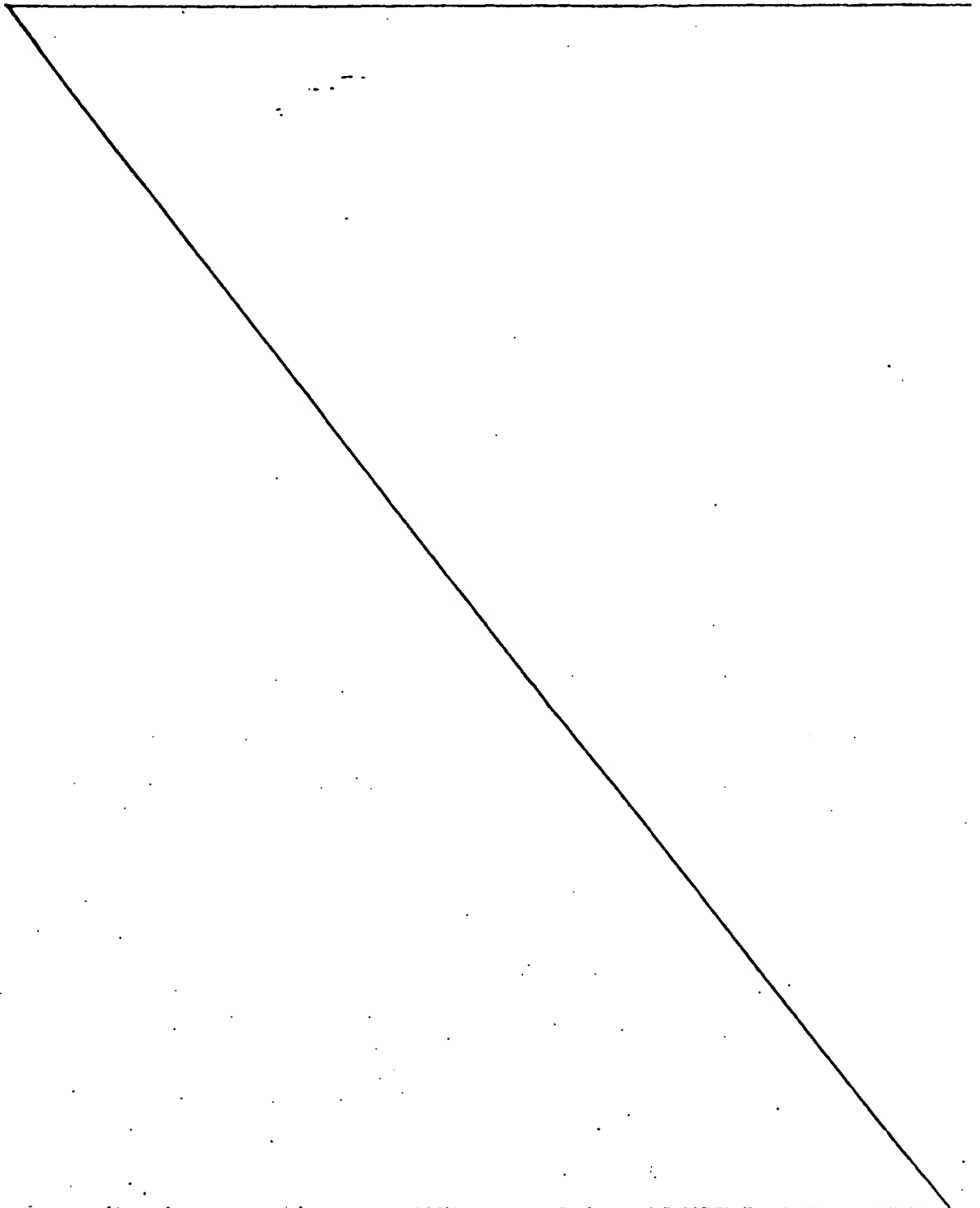


Als Basen die sich zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens eignen, seien beispielsweise sekundäre Amine, wie Diethylamin, Dipropylamin, Diisopropylamin, Morpholin oder Piperidin genannt. Die Reaktion wird in inerten organischen Lösungsmitteln, wie Ether (zum Beispiel Diethylether, Diisopropylether, Dioxan, Tetrahydrofuran) oder chlorierten Kohlenwasserstoffen (zum Beispiel Dichlormethan, Tetrachlorethan, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff) durchgeführt.

Die sich gegebenenfalls anschließende Verseifung der Ester kann mittels Mineralsäuren (zum Beispiel halbkonzentrierte Salzsäure oder Schwefelsäure) durchgeführt werden. Besonders schonend gelingt die Spaltung in einem inerten Lösungsmittel (zum Beispiel einen der obengenannten chlorierten Kohlenwasserstoffen) mit Trimethylsilyljodid. Zur Salzbildung werden die freien Säuren in üblicher Weise mit den entsprechenden Basen umgesetzt.

Die für das erfindungsgemäße Verfahren benötigten Ausgangssubstanzen der allgemeinen Formel II lassen sich aus den entsprechenden Säurechloriden durch Umsetzung mit Dialkylphosphiten der allgemeinen Formel III darstellen.

Die in dem Schema dargestellten Synthesewege sind anhand
typischer Vertreter in den nachfolgenden Ausführungsbeispielen
näher erläutert.



Beispiel 1

Eine Suspension von 3.70 g 2-[1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl]-1-hydroxy-ethen-phosphonsäuredimethylester (US Patent 4.014.997) in 20 ml Tetrahydrofuran wird bei -7°C zu einer Lösung von 1.08 g Dimethylphosphit und 0.63 g Diethylamin gegeben und 3 Stunden lang bei -7°C und dann 16 Stunden lang bei -15°C stehengelassen. Dann saugt man den ausgefallenen Niederschlag ab und erhält so 3.2 g 2-[1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) vom Schmelzpunkt 163°C.

Beispiel 2

16.6 g 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure werden in 200 ml Diethylether mit 16.2 g Phosphorpentachlorid 60 Minuten lang bei 20°C gerührt. Dann engt man die Mischung ein, verreibt den Rückstand mit Benzin und erhält so 18 g 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionylchlorid vom Schmelzpunkt 95°C.

6.66 g dieses Säurechlorids werden in 100 ml Diethylether bei 20°C mit 3.99 g Trimethylphosphit versetzt und 16 Stunden lang aufbewahrt. Dann engt man die Mischung ein, kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether und erhält 3.63 g 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionyl-phosphonsäure-dimethylester vom Schmelzpunkt 59° C.

Zu einer Suspension von 5.0 g dieses Phosphonsäureesters in 70 ml Diethylether werden 1.42 g Dimethylphosphit und bei -10°C 0.26 g Dibutylamin in 10 ml Diethylether gegeben. Man kühlt 2 Stunden lang bei -5°C saugt das Kristallisat ab und erhält 4.46 g 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-1-hydroxy-propan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) vom Schmelzpunkt 140°C.

Beispiel 3

4.66 g 2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure werden in 150 ml Diethylether mit 5.04 g Phosphorpentachlorid eine Stunde lang bei 20°C gerührt. Dann engt man im Vakuum ein und erhält 5.02 g 2-(4-Isobutylphenyl)-propionylchlorid. Dieses wird wie in Beispiel 2 beschrieben mit Trimethylphosphit umgesetzt und man erhält den 2-(4-Isobutylphenyl)-propionylphosphonsäuredimethylester. Der Dimethylester wird unter den in Beispiel 2 beschriebenen Bedingungen mit Dimethylphosphit umgesetzt und man erhält den 2-(4-Isobutylphenyl)-1-hydroxy-propan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester).

Beispiel 4

2,68 g (11-Oxo-2-dibenz[b,f]oxepinyl)-essigsäure werden in 9,15 ml Thionylchlorid gelöst und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann engt man im Vakuum ein und erhält 3,04 g (11-Oxo-2-dibenz[b,f]oxepinyl)-acetylchlorid. Dieses Säurechlorid wird unter den Bedingungen des Beispiels 2 mit Trimethylphosphit umgesetzt und man erhält 1,34 g 2-(11-Oxo-2-dibenz[b,f]oxepinyl)-1-hydroxy-ethen-phosphonsäuredimethylester vom Schmelzpunkt 118° C. Das erhaltene Produkt wird wie im Beispiel 1 beschrieben mit Dimethylphosphit umgesetzt und man erhält den 2-(11-Oxo-2-dibenz[b,f]oxepinyl)-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) vom Schmelzpunkt 133° C.

Beispiel 5

3,22 g 6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indancarbonsäure werden mit 10,5 ml Thionylchlorid eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt, eingeengt und man erhält 3,45 g 6-Chlor-5-cyclo-

pentylmethyl-1-indancarbonsäurechlorid als Öl. Das Säurechlorid wird wie im Beispiel 2 beschrieben mit Triethylphosphit umgesetzt und man erhält 3 g (6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indanylidene)-hydroxymethan-phosphonsäurediethylester vom Schmelzpunkt 126° C. Die erhaltene Verbindung wird unter den im Beispiel 2 genannten Bedingungen mit Diethylphosphit umgesetzt und man erhält den (6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indanyl)-hydroxymethan-bis(phosphonsäurediethylester).

Beispiel 6

2-[N-Acetyl-N-(2.6-dichlorphenyl)-amino]-phenylessigsäure wird mit Phosphorpentachlorid in Diethylether zum 2-[N-Acetyl-N-(2.6-dichlorphenyl)-amino]-phenylessigsäurechlorid umgesetzt. Das Säurechlorid wird dann unter den im Beispiel 2 beschriebenen Bedingungen mit Trimethylphosphit zum 2-[N-Acetyl-N-(2.6-dichlorphenyl)-amino]-phenyl-1-hydroxy-ethen-1-phosphonsäuredimethylester umgesetzt, welches mit Dimethylphosphit unter den Bedingungen des Beispiels 1 in 2-[2-(2.6-Dichlorphenylamino)-phenyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) überführt wird.

Beispiel 7

2-[2-(2.6-Dichlorphenylamino)-phenyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) wird 4 Stunden lang mit konzentrierter Salzsäure auf dem Dampfbad erhitzt dann verdünnt man die Mischung mit Wasser läßt sie erkalten und saugt das abgeschiedene Produkt ab. Man erhält so die 2-[2-(2.6-Dichlorphenylamino)-phenyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-diphosphonsäure.

Beispiel 8

2-[1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) (2,18 g) werden in 15 ml Tetrachlormethan bei -5° C mit 2,29 ml Jodtrimethylsilan versetzt und 4 Stunden bei 0° C aufbewahrt. Dann engt man die Mischung im Vakuum ein und versetzt mit Eiswasser. Der ausgefallene Niederschlag wird mit Acetonitril verrieben, abgesaugt und man erhält 1,92 g 2-[1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl]-1-hydroxy-ethan-1.1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 202° C.

Beispiel 9

Unter den Bedingungen des Beispiels 7 wird der 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-1-hydroxy-propan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) hydrolysiert und man erhält die 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-1-hydroxy-propan-1.1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 205° C.

Beispiel 10

Unter den Bedingungen des Beispiels 7 wird 2-(4-Isobutylphenyl)-1-hydroxy-propan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) hydrolysiert und man erhält die 2-(4-Isobutylphenyl)-1-hydroxy-propan-1.1-diphosphonsäure.

Beispiel 11

Unter den Bedingungen des Beispiels 7 wird der 2-(11-Oxo-2-dibenz[b,f]oxepinyl)-1-hydroxy-ethan-1.1-bis(phosphonsäuredimethylester) umgesetzt und man erhält die 2-(11-Oxo-2-dibenz[b,f]oxepinyl)-1-hydroxy-ethan-1.1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 228° C.

Beispiel 12

Unter den Bedingungen des Beispiels 7 wird der (6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indanyl)-hydroxymethan-bis(phosphonsäurediethylester) umgesetzt und man erhält die (6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indanyl)-hydroxymethan-diphosphonsäure.

Beispiel 13

16.5 g 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolessigsäure werden in 400 ml Diethylether auf -15°C gekühlt und portionsweise mit 14.6 g Phosphorpentachlorid versetzt. Man rührt die Mischung 2.5 Stunden lang bei -15°C und weitere 2.5 Stunden bei 0°C. Dann engt man die klare Lösung weitgehend im Vakuum ein, verrührt den öligen Rückstand mit Benzin (Siedebereich 40-60°C) und erhält 16 g 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolessigsäurechlorid vom Schmelzpunkt 93-95°C.

Eine Lösung von 17.5 g 4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolessigsäurechlorid in 100 ml Tetrahydrofuran wird auf 10°C gekühlt und mit 9.8 ml Triethylphosphit versetzt. Man rührt noch 3 Stunden lang bei 10-15°C, engt die Lösung im Vakuum ein und kristallisiert den öligen Rückstand aus Diisopropylether. Man erhält 18.8 g (93.4%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethenphosphonsäure-diethylester vom Schmelzpunkt 96-98°C.

Beispiel 14

Zu einer Lösung von 5.7 g Diethylphosphit und 4.6 ml Diethylamin in 30 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 18 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethen-phosphonsäure-diethylester in 40 ml Tetrahydrofuran eingetropft, und die Mischung 5 Stunden lang bei 0-5°C gerührt. Man engt das Gemisch im Vakuum ein, kristallisiert aus Diethylether und dann aus Tetrachlorkohlenstoff um und erhält 15.2 g (64,4%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-bis(phosphonsäurediethylester) vom Schmelzpunkt 141-142°C.

Beispiel 15

11.8 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-bis(phosphonsäurediethylester) werden mit 5 Äquivalenten Jodtrimethylsilan in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff unter Stickstoff 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Man engt die Mischung im Vakuum ein, versetzt den Rückstand mit Wasser und Aceton, rührt noch 30 Minuten lang und kristallisiert das ausgefallene Produkt aus Ethanol um. Man erhält so 8.0 g (84 %) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 202-204° C.

Beispiel 16

0.59 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-bis(phosphonsäurediethylester) werden mit 4 ml 63 prozentiger Bromwasserstoffsäure versetzt und zwei Stunden lang auf 100°C erhitzt. Dann verdünnt man das Gemisch mit Wasser und läßt es erkalten. Das erhaltene Rohprodukt wird zerkleinert, aus Ethanol umkristallisiert und man erhält 0.37 g (77%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 201-203°C.

Beispiel 17

Eine Lösung von 1.9 g 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure in 5 ml Dimethylformamid wird mit einer Lösung von 0.8 g Natriumhydrogencarbonat in 10 ml Wasser versetzt und zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Man saugt das abgeschiedene Produkt ab, wäscht es mit wenig Wasser, trocknet es bei 110°C und erhält 1.6 g (76%) 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-diphosphonsäure-Dinatriumsalz vom Schmelzpunkt oberhalb 300°C.

Beispiel 18

[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-4-pyrazolyl]-acetylchlorid wird wie in Beispiel 13 beschrieben mit Trimethylphosphit umgesetzt, aufbereitet und man erhält in 80%iger Ausbeute den 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethen-phosphonsäure-dimethylester vom Schmelzpunkt 174°C (Diethylether).

Beispiel 19

2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-4-pyrazolyl]-1-hydroxyethen-phosphonsäure-dimethylester wird wie in Beispiel 14 beschrieben mit Dimethylphosphit umgesetzt, aufbereitet und man erhält in 69 %iger Ausbeute den 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-bis-(phosphonsäure-dimethylester) vom Schmelzpunkt 130° C.

Beispiel 20

2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-4-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1.1-bis(phosphonsäure-dimethylester) wird wie in Beispiel 15 beschrieben umgesetzt, aufbereitet und man erhält in 78 %iger Ausbeute die 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1.1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 199° C.

Beispiel 21

- a) Man gibt zu einer Suspension von 0,7 g 80 %igem Natriumhydrid in 40 ml 1,2-Dimethoxyethan bei 20° C 2,8 g Malonsäuredimethylester und rührt die Mischung 30 Minuten lang. Dann fügt man eine Lösung von 7,3 g 3-Brommethyl-4-(4-chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-pyrazol in 30 ml 1,2-Dimethoxyethan zu und rührt weitere 12 Stunden lang. Man arbeitet die Reaktionsmischung in üblicher Weise auf, kristallisiert den Rückstand aus Cyclohexan um und erhält 4,2 g [4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolylmethyl]-malonsäuredimethylester vom Schmelzpunkt 123° C.
- b) Eine Lösung von 0,9 g [4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolylmethyl]-malonsäuredimethylester in 2,5 ml Ethanol wird mit 12 ml 2 n wässriger Natronlauge versetzt und 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Man läßt die Mischung erkalten, säuert sie mit 2 n Salzsäure an, kristallisiert den Niederschlag aus Acetonitril um und erhält 0,8 g [4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolylmethyl]-malonsäure vom Schmelzpunkt 188° C.

- c) Eine Lösung von 3 g [4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolylmethyl]-malonsäure in 50 ml Chlorbenzol wird bis zur Beendigung der Gasentwicklung unter Rückfluß erhitzt (ca. 2,5 Stunden). Man engt das Gemisch im Vakuum ein, kristallisiert den Rückstand aus Tetrachlorkohlenstoff um und erhält 2,2 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-propionsäure vom Schmelzpunkt 131° C.
- d) Zu einer Mischung aus 1,9 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-propionsäure in 60 ml Diethylether gibt man bei 0° C portionsweise 1,3 g Phosphor-pentachlorid und rührt das Gemisch drei Stunden lang. Man engt dann ein, kristallisiert den Rückstand aus Benzin um und erhält 1,85 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-propionsäurechlorid vom Schmelzpunkt 111° C.
- e) Zu einer Lösung von 1,85 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-propionsäurechlorid in 10 ml Diethylether tropft man bei 0° C eine Lösung von 0,7 g Trimethylphosphit in 2 ml Diethylether. Man läßt das Gemisch drei Tage lang stehen, engt im Vakuum ein und erhält 1,98 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-oxopropan-1-phosphonsäure-dimethylester als Öl.
- f) Zu einer Lösung von 0,55 g Dimethylphosphit und 50 mg Diethylamin in 10 ml Diethylether tropft man bei 0° C eine Lösung von 1,98 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-oxopropan-1-phosphonsäure-dimethylester in 15 ml Diethylether und 10 ml Dichlormethan. Man rührt dann drei Tage lang bei 0° C, arbeitet die Reaktionsmischung in üblicher Weise auf, kristallisiert

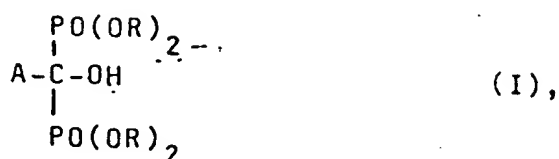
den Rückstand aus Ethanol um und erhält 1 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxypropan-1,1-bis(phosphonsäure-dimethylester vom Schmelzpunkt 131° C.

Beispiel 22

Zu einer Suspension von 0,22 g 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxypropan-1,1-bis(phosphonsäure-dimethylester) in 4 ml Tetrachlormethan gibt man bei 0° C 0,34 g Jodtrimethylsilan und rührt das Gemisch eine Stunde lang bei 0° C und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur. Dann engt man die Reaktionsmischung ein, kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um und erhält 130 mg 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure vom Schmelzpunkt 223° C.

Patentansprüche

1. Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

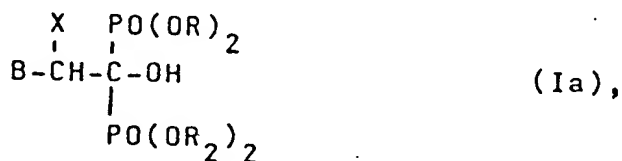
R ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetallatom, ein Erdalkalimetallatom oder einen 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylgruppe und

A den Rest einer aromatischen oder heteroaromatischen Gruppe enthaltende, antiinflammatorisch und antiphlogistisch wirksamen Carbonsäure der Formel II



darstellen.

2. Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I a



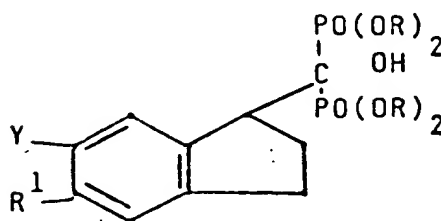
worin

R die im Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt,
 X ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe darstellt und

2
8

B einen in para-Stellung durch einen Isobutylrest, Cyclohexylrest, Alkyloxyrest oder 1-Pyrrolinylrest und gegebenenfalls zusätzlich in der meta-Stellung durch Fluor oder Chlor substituierten oder einen in meta-Stellung durch eine Benzoylgruppe oder Phenoxygruppe substituierten oder ein in ortho-Stellung durch eine 2.4-Dichlorphenoxygruppe oder eine 2.6-Dichlorphenylaminogruppe substituierter Phenylrest bedeutet.

3. Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I b



(I b),

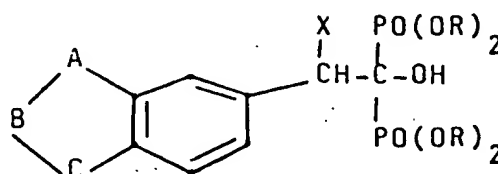
worin

R die im Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt

R¹ einen Cyclohexylrest oder Cyclopentylmethylrest darstellt und

Y ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet.

4. Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I c



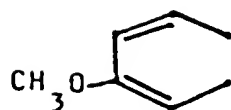
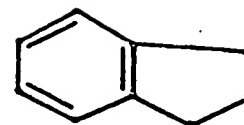
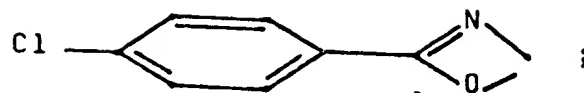
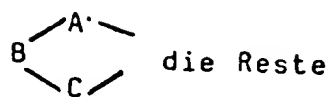
(I c),

worin.

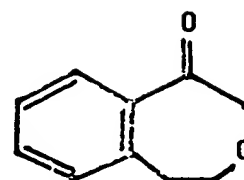
R und X die im Anspruch 1 beziehungsweise 2

0084322

genannte Bedeutung besitzen und eine Gruppierung

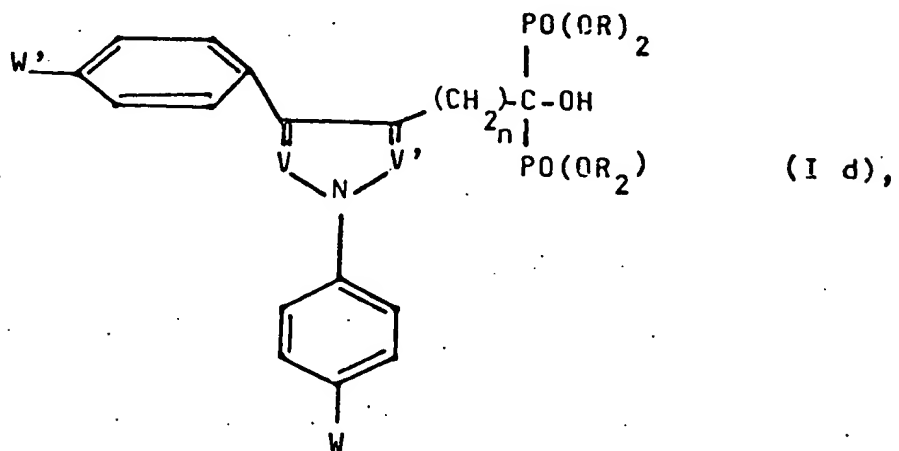


oder



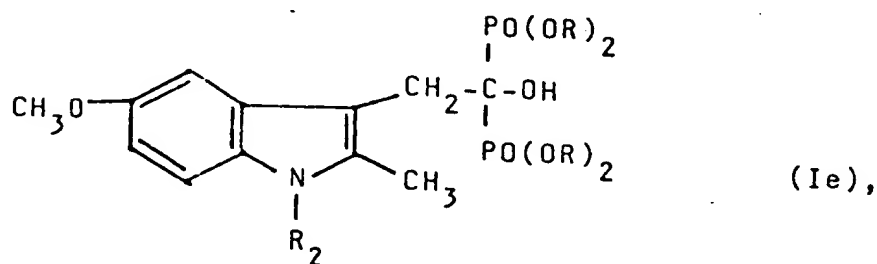
darstellen.

5. Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I d



worin n die Ziffern 1, 2 oder 3 darstellt, R die im Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt, W und W' gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom oder ein Chloratom darstellen und einer der Reste V oder V' ein Stickstoffatom und der andere ein gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierter Methinrest bedeutet.

6. Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I e



worin R die im Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt und R_2 einen p-Chlorbenzoylrest oder Cinnamoylrest darstellt.

7. 2-[1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-bis(phosphonsäuredimethylester) und 2-[1-4-(Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure.
8. 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-1-hydroxy-propan-1,1-bis(phosphonsäuredimethylester) und 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure.
9. 2-(4-Isobutylphenyl)-1-hydroxy-propan-1,1-bis(phosphonsäuredimethylester) und 2-(4-Isobutylphenyl)-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure.
10. 2-(11-Oxo-2-dibenz[b,f]oxepinyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-bis(phosphonsäuredimethylester) und 2-(11-Oxo-2-benz[b,f]-oxepinyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure.

11. (6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indanyl)-hydroxymethan-bis(phosphonsäurediethylester) und (6-Chlor-5-cyclopentylmethyl-1-indanyl)-hydroxymethan-diphosphonsäure.
12. 2-[2-(2.6-Dichlorphenylamino)-phenyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-bis(phosphonsäuredimethylester) und 2-[2-(2.6-Dichlorphenylamino)-phenyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure.
13. 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxyethan-1,1-bis(phosphonsäurediethylester), 2-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure und deren Natrium-salz.
14. 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-bis-(phosphonsäuredimethylester) und 2-[3-(4-Chlorphenyl)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure.
15. 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-propan-1,1-bis(phosphonsäuredimethylester) und 3-[4-(4-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-pyrazolyl]-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure.
16. Pharmazeutische Präparate gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Diphosphonsäure-Derivat gemäß Anspruch 1 bis 15.

17. Verfahren zur Herstellung von Diphosphonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Acylphosphonat der allgemeinen Formel III



worin

A, n, R¹ und R² die im Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen in Gegenwart von Basen mit einem Dialkylphosphit der allgemeinen Formel IV



worin R² die im Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt umsetzt, die gebildeten Ester gewünschtenfalls verseift und gewünschtenfalls die Säuren in ihre Salze überführt.

1054322 (2)
1/38A6+J-C07F9/38A8-
1/40A6+J-C07F9/40A7-C07F9/40A8-
1/65A5V-C07F9/65B52-

BASIC DOC. - C07F9/65B52

(19)



European Patent Office

Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 084 822

A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 83100282.9

(51) Int. Cl.³: C 07 F 9/38

(22) Anmeldetag: 14.01.83

C 07 F 9/40, C 07 F 9/65

A 61 K 31/66

(30) Priorität: 27.01.82 DE 3203308
24.11.82 DE 3243917

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin
und Bergkamen
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
D-1000 Berlin 65(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
03.08.83 Patentblatt 83/31

(72) Erfinder: Biere, Helmut, Dr.
Zeltinger Strasse 15
D-1000 Berlin 28(DE)

(88) Veröffentlichungstag des später
veröffentlichten Recherchenberichts: 10.08.83

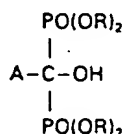
(72) Erfinder: Rufer, Clemens, Dr.
Westhofener Weg 14
D-1000 Berlin 38(DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(72) Erfinder: Böttcher, Irmgard, Dr.
Frobenstrasse 46
CH-4000 Basel(CH)

(54) Diphosphonsäure-Derivate und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

(57) Diphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I



(II),

worin

R ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetallatom, ein Erdalkali-
metallatom oder einen 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthal-
tende Alkylgruppe und

A den Rest einer aromatischen oder heteroaromatischen
Gruppe enthaltende, antiinflammatorisch und antiphlo-
gistisch wirksamen Carbonsäure der Formel II



(III),

darstellen, sind pharmakologisch wirksame Substanzen,

P 0 084 822 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0084822

Nummer der Anmeldung

EP 83 10 0282

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 3)
Y	EP-A-O 015 370 (SYMPHAR S.A.) * Insgesamt *	1,2,16 ,17	C 07 F 9/38 C 07 F 9/40 C 07 F 9/65 A 61 K 31/66
Y	--- M. WINDHOLZ et al.: "The Merck Index", 9. Auflage, 1976, Seiten 31,296,297,308,407,519,520,649,656,695,696,801,1164,1224, Appendix-2, Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., USA * Seite 31, Artikel 209; Seiten 296,297, Artikel 2284; Seite 308, Artikel 2360; Seite 407, Artikel 3059; Seite 519, Artikel 3898; Seite 520, Artikel 3907; Seite 649, Artikel 4795,4796; Seite 656, Artikel 4845; Seiten 695,696, Artikel 5154; Seite 801, Artikel 6013; Seite 1164, Artikel 8778; Seite 1224, Artikel 9215; Appendix, Seite 2, Artikel 8,10 *	1,2,16	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 3) C 07 F 9/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 04-05-1983	Prüfer BESLIER L.M.

PA Form 1503 03.82

KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie
A : technologischer Hintergrund
O : mündliche Offenbarung
P : Zwischenliteratur
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze

E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
D : in der Anmeldung angeführtes Dokument
L : aus andern Gründen angeführtes Dokument

& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmend mit dem

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.